

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI
(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

003684378

WPI Acc No: 83-44355K/*198319*

XRAM Acc No: C83-043134

Medicinal and cosmetic use of 1-hydroxy-2-pyridone cpds. - for prophylaxis and treatment of acne

Patent Assignee: HOECHST AG (FARH)

Inventor: DITTMAR W; FUTTERER E; HERZBERGER M; LIMBERT M; PEIL H

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 3140954	A	19830505				198319	B

Priority Applications (No Type Date): DE 3140954 A 19811015

Patent Details:

Patent	Kind	Lan Pg	Filing Notes	Application	Patent
DE 3140954	A	16			

Abstract (Basic): DE 3140954 A

The use of 1-hydroxy-2-pyridones of formula (I) and/or their salts for prophylaxis and treatment of acne is claimed: (where R1 is (a) H, 1-17C alkyl or 2-17C alkenyl, (b) 5-8C cycloalkyl or cycloalkyl(1-4C)alkyl opt. ring-substd. by 1-4C alkyl, (c) aryl, aryl(1-4C)alkyl, aryl(2-4C)alkenyl, aryloxy(1-4C alkyl) or arylthio(1-4C)alkyl opt. ring-substd. by 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, NO₂, CN or halogen, or (d) benzhydryl, phenylsulphonyl)1-4C)alkyl, furyl or furyl(2-4C)alkenyl; R2 is H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl or alkynyl, halogen or benzyl; R3 is H, 1-4C alkyl or phenyl; R4 is H, 1-4C alkyl, 2-4C alkenyl, CH₂OMe, halogen or benzyl).

(I) produce significant regression of acne symptoms when applied for 4-8 weeks and have in vitro activity against various acne-associated bacteria.

Title Terms: MEDICINE; COSMETIC; HYDROXY; PYRIDONE; COMPOUND; PROPHYLACTIC; TREAT; ACNE

Derwent Class: B03; D21

International Patent Class (Additional): A61K-007/48; A61K-031/44

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-D04; B12-A01; B12-A07; D08-B09

Chemical Fragment Codes (M2):

01 C316 F011 F012 F013 F014 F015 F016 F019 F111 F432 G001 G002 G003
G010 G011 G012 G013 G015 G016 G017 G019 G021 G030 G040 G050 G100
G111 G112 G113 G221 G553 G562 G563 G573 G583 H2 H211 H341 H342 H343

H541 H542 H543 H581 H594 H600 H602 H603 H608 H609 H621 H622 H641
H642 H643 H715 H720 H721 H722 H723 H724 H731 J5 J521 K0 K442 K8 K850
L143 L199 L9 L941 M113 M115 M116 M121 M123 M125 M126 M129 M132 M133
M135 M139 M150 M210 M211 M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222
M223 M224 M225 M231 M232 M233 M240 M272 M280 M281 M282 M283 M311
M312 M313 M314 M320 M321 M322 M323 M331 M332 M333 M340 M342 M343
M373 M391 M392 M413 M510 M521 M522 M530 M531 M532 M533 M540 M541
M630 M781 M903 P220 P943 Q262

Ring Index Numbers: 00417

(19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3140954 A1

(51) Int. Cl. 3:
A61K 31/44
A 61 K 7/48

⑯ Anmelder:

Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

⑯ Aktenzeichen:
⑯ Anmeldetag:
⑯ Offenlegungstag:

P 31 40 954.7
15. 10. 81
5. 5. 83

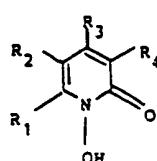
⑯ Erfinder:

Futterer, Eberhard, Dipl.-Chem. Dr., 6233 Kelkheim, DE;
Dittmar, Walter, Dr., 6238 Hofheim, DE; Limbert, Michael,
Dipl.-Biol. Dr., 6233 Kelkheim, DE; Herzberger, Monika,
6470 Büdingen, DE; Peil, Heinz-Georg, Dr., 6350 Bad
Nauheim, DE

Behördenangelegenheit

(54) »Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen zur Prophylaxe und Behandlung von Akne«

Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen
Formel I



zur Prophylaxe und Behandlung von Akne und kosmetische
oder dermatologische Zubereitungen, die solche Verbindun-
gen enthalten.
(31 40 954)

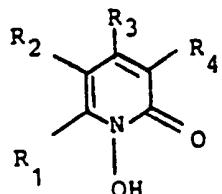
DE 3140954 A1

DE 3140954 A1

- 14 -

Patentansprüche:1. Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen
Formel I

5



10 worin R₁ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Cycloalkylreste durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, Aryl, Aralkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Arylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aryloxyalkyl oder Arylmercaptoalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzhydryl, Phenylsulfonyl-alkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Furyl oder Furylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und worin die vorgenannten Arylreste durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Nitro-Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Nitrogruppen, Cyangruppen oder Halogen substituiert sein können, R₂ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl- oder Alkinyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen oder den Benzylrest bedeutet, R₃ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl steht und R₄ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methoxymethyl, Halogen oder ein Benzylrest sein kann und/oder deren Salzen zur Prophylaxe und Behandlung von Akne.

2. Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen Formel gemäß Anspruch 1, wobei in der Formel I R₁ für 2,4,4-Trimethylpentyl oder Cyclohexyl, R₂ und R₄ für Wasserstoff und R₃ für Methyl steht.

5

3. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei das 2-Aminoäthanolsalz der Verbindungen verwendet wird.

10

4. Kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, zur Prophylaxe und Behandlung von Akne, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen Formel I und/oder deren Salzen.

15

5. Zubereitungen gemäß Anspruch 4, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridonen oder 1-Hydroxy-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)pyridon.

20

6. Zubereitungen gemäß Anspruch 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 2-Aminoäthanol-Salzen der Verbindungen.

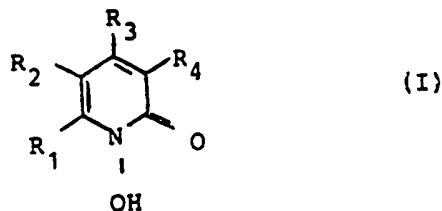
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 81/F 271

Dr. KA/Fr

Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen zur Prophylaxe und Behandlung von Akne

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Hydroxy-2-pyridonen als Mittel zur Prophylaxe und Behandlung von Akne, insbesondere bei der Prophylaxe und Behandlung von Akne wirksame kosmetische oder dermatologische Zubereitungen, die durch einen Gehalt an 1-Hydroxy-2-pyridonen der allgemeinen Formel I

10



und/oder deren Salzen gekennzeichnet sind, in der R₁ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 17 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 17 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl-alkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Cycloalkylreste durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, Aryl, Aralkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Arylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Aryloxyalkyl oder Arylmercaptoalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzhydryl, Phenylsulfonylalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Furyl oder Furanyl mit Alkyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen steht und worin die vorgenannten Arylreste durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Nitrogruppen, Cyangruppen oder Halogen substituiert sein können, R₂ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl- oder Alkinyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen oder den Benzylrest bedeuten, R₃ für Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl

- 2 - 4 -

steht und R₄ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Methoxy-methyl, Halogen oder ein Benzylrest sein kann.

- 5 In den erfindungsgemäß bei der Prophylaxe und Behandlung von Akne einsetzbaren Wirkstoffe der obengenannten Formel können die einzelnen Substituenten im Rahmen der oben gegebenen Definitionen beispielsweise die folgenden Bedeutungen besitzen.

- 10 R₁ kann stehen für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 17, vorzugsweise 1 bis 11 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, i-Propyl, Butyl, Pentyl, Heptyl, Octyl, 2,4,4-Trimethylpentyl, Undecyl, Dodecyl, Stearyl, Alkenyl mit 2 bis 17, vorzugsweise 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Propenyl, Isobut enyl, Octenyl, 2,2-Dibutyl-vinyl, Heptadecenyl, Cyclohexenylidenmethyl, für Cycloalkyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclohexyl, für Cycloalkyl-alkyl, wobei der Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen kann, wie beispielsweise Cyclopentyl-methyl, Cyclooctyl-methyl, Cyclohexylbutyl, insbesondere Cyclohexyl-methyl, und wobei die vorstehenden Cycloalkylreste auch durch Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wie z.B. Methylcyclohexyl, Dimethylcyclohexyl, Butyl-cyclohexyl, Methyl-cyclohexyl-methyl, Dimethyl-cyclohexyl-propyl, für Aryl, beispielsweise Naphthyl, insbesondere Phenyl, für Aralkyl mit einem aus 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bestehenden Alkylrest, wie beispielsweise Phenylethyl oder Phenylbutyl, vorzugsweise Benzyl, für Arylalkenyl mit einem aus 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bestehenden Alkenylrest, wie beispielsweise Phenyl-vinyl oder Phenylbutadienyl, für Aryloxyalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenyl-oxymethyl oder Arylmercaptoalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Phenylmercaptomethyl, für

- 5 -

Benzhydryl, Phenylsulfonylalkyl mit Alkyl von 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Phenylsulfonylmethyl, für Furyl oder Furylalkenyl mit Alkenyl von 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Furylvinyl. In den genannten Substituenten 5 können die Arylreste, insbesondere Phenylreste, substituiert sein durch eine oder mehrere Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise die Methoxygruppe, Nitrogruppen, Cyanogruppen, oder 10 durch einen oder mehrere Halogengruppen, vorzugsweise Chlor oder Brom. Als Beispiele für derartige Substituenten seien erwähnt 3-Methyl-phenyl, 4-Methyl-phenyl, 2,4-Dimethyl-phenyl, 3-Methyl-4-chlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 3-Brom-4-chlor-phenyl, tert.-Butyl-benzyl, 2,4-Dimethyl-benzyl, 2-15 Chlor-benzyl, 4-Chlor-benzyl, 2,5-Dichlor-benzyl, 4-Brom-benzyl, 3-Methylphenoxy-methyl, 4-sec.-Butyl-phenoxy-methyl, 4-Brom-phenoxy-methyl, 2,4,5-Trichlor-phenoxy-methyl, 4-Methyl-phenylmercapto-methyl, 4-Chlor-phenylmercapto-methyl, 4-Methoxystyryl-1-(4-Nitrophenoxy)-butyl, 4-Cyanphenoxy-20 methyl, 4-Chlorphenylsulfonylbutyl.

R_2 kann Wasserstoff bedeuten, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie Propyl, Butyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, Alkenyl- oder Alkinyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie 25 z.B. Allyl, Propargyl, Halogen, wie beispielsweise Chlor, oder Brom, insbesondere Chlor oder einen Benzylrest, R_3 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl, oder den Phenylrest und 30 R_4 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl oder Ethyl, Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Allyl, ferner Methoxymethyl, Benzyl oder Halogen, wie beispielsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor.

35 Erfindungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 für 2,4,4-Trimethyl-

- 4 - 6 -

pentyl oder Cyclohexyl, R₂ und R₄ für Wasserstoff und R₃ für Methyl steht.

Als Beispiele für in den kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen erfindungsgemäß als Wirkstoffe einsetzbare Substanzen seien die folgenden Verbindungen genannt.

1-Hydroxi-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-2-pyridon
1-Hydroxi-6-methyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4,6-dimethyl-2-pyridon
1-Hydroxi-3,4,6-trimethyl-2-pyridon
1-Hydroxi-3,5,6-trimethyl-4-ethyl-2-pyridon
1-Hydroxi-3-ethyl-4-methyl-6-isopropyl-2-pyridon
1-Hydroxi-3,6-diethyl-4-methyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-5-ethyl-6-butyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-heptyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-(1-ethylpentyl)-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-undecyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-propenyl-2-pyridon
1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-isobut enyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-octenyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,2-dibutyl-vinyl)-2-pyridon
1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-heptadecenyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-(cyclohexenyliden-methyl)-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon
1-Hydroxi-3-ethyl-4-methyl-6-cyclohexyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-(methyl-cyclohexyl)-2-pyridon
1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-(tert.-butyl-cyclohexyl)-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-/2-(dimethylcyclohexyl)-propyl/-2-pyridon
1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-phenyl-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-methyl-phenyl)-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-(3-methylphenyl)-2-pyridon
1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-tert.-butyl-phenyl)-2-pyridon

- 5 - 7 -

- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(3-methyl-4-chlor-phenyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(3,5-dichlor-phenyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(3-brom-4-chlor-phenyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-methoxystyryl)-2-pyridon
- 5 1-Hydroxi-4-methyl-6-/1-(4-nitrophenoxy)-butyl/-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-cyanphenoxy-methyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(phenylsulfonylmethyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-/1-(4-chlorphenylsulfonyl)-butyl/-
2-pyridon
- 10 1-Hydroxi-4-methyl-6-benzyl-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4-dimethyl-benzyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(tert.-butyl-benzyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2-chlor-benzyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-chlor-benzyl)-2-pyridon
- 15 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,5-dichlor-benzyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-brom-benzyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(phenoxy-methyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(3-methylphenoxy-methyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-sec.-butylphenoxy-methyl)-2-pyridon
- 20 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4,5-trichlorphenoxy-methyl)-2-
pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-bromphenoxy-methyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,4-dimethyl-6-(phenylmercaptomethyl)-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-chlorphenylmercapto-methyl)-2-
- 25 pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(4-methylphenylmercapto-methyl)-2-
pyridon
- 1-Hydroxi-3,5-dichlor-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-3,5-dichlor-2-pyridon
- 30 1-Hydroxi-4,6-dimethyl-3,5-dichlor-2-pyridon
- 1-Hydroxi-3,4,6-trimethyl-5-chlor-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-ethyl-5,6-dimethyl-3-chlor-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-cyclohexyl-3,5-dichlor-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-benzyl-3,5-dichlor-2-pyridon
- 35 1-Hydroxi-4-methyl-6-phenyl-3,5-dichlor-2-pyridon
- 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2-naphthyl)-2-pyridon

- 8 -- 8 -

- 1-Hydroxi-4-methyl-6-benzhydryl-2-pyridon
 1-Hydroxi-4-methyl-6-furyl-2-pyridon
 1-Hydroxi-4-methyl-6-(furylvinyl)-2-pyridon
 1-Hydroxi-4-methyl-5-styryl-2-pyridon
 5 1-Hydroxi-4-methyl-6-(phenylbutadienyl)-2-pyridon
 1-Hydroxi-4,6-dimethyl-5-allyl-2-pyridon
 1-Hydroxi-4,6-dimethyl-5-benzyl-2-pyridon
 1-Hydroxi-4-methyl-5-propargyl-6-phenyl-2-pyridon
 1-Hydroxi-3-allyl-4-methyl-6-phenyl-2-pyridon
 10 1-Hydroxi-3-benzyl-4,6-dimethyl-2-pyridon
 1-Hydroxi-4-phenyl-6-methyl-2-pyridon
 1-Hydroxi-4,6-diphenyl-2-pyridon
 1-Hydroxi-3-methoxymethyl-4-methyl-6-(4-tolyl)-2-pyridon
 15 Die obengenannten Verbindungen können sowohl in freier Form
 als auch als Salze eingesetzt werden.
 Kommen organische Basen zur Anwendung, so werden vorzugs-
 weise schwere flüchtige Basen eingesetzt, wie beispiels-
 20 weise niedrigmolekulare Alkanolamine, wie z.B. Ethanolamin,
 Diethanolamin, N-Ethylethanolamin, N-Methyl-diethanolamin,
 Triethanolamin, Diethylamino-ethanol, 2-Amino-2-methyl-n-
 propanol, Dimethylaminopropanol, 2-Amino-2-methyl-propan-
 diol, Tri-isopropansolamin. Als weitere schwerer flüchtige
 25 Basen seien beispielsweise erwähnt Ethylendiamin, Hexa-
 methylendiamin, Morpholin, Piperidin, Piperazin, Cyclo-
 hexylamin, Tributylamin, Dodecylamin, N,N-Dimethyl-dodecyl-
 amin, Stearylamin, Oleylamin, Benzylamin, Dibenzylamin, N-
 Ethylbenzylamin, Dimethylstearylamin, N-Methylmorpholin,
 30 N-Methylpiperazin, 4-Methylcyclohexylamin, N-Hydroxiethyl-
 morpholin. Auch die Salze quartärer Ammoniumhydroxide, wie
 z.B. Trimethylbenzylammoniumhydroxid, Tetramethylammonium-
 hydroxid oder Tetraethylammoniumhydroxid können verwendet
 werden, ferner Guanidin und seine Abkömmlinge, insbesondere
 35 seine Alkylierungsprodukte. Es ist jedoch auch möglich,
 als Salzbildner beispielsweise niedrigmolekulare Alkylamine,

- 2 - 9 -

- wie z.B. Methylamin, Ethylamin oder Triethylamin einzusetzen.
Auch Salze mit anorganischen Kationen, wie beispielsweise
Alkalosalze, insbesondere Natrium-, Kalium- oder Ammonium-
Salze, Erdalkalosalze, wie insbesondere das Magnesium- oder
5 Calciumsalz, sowie Salze mit 2 bis 4-wertigen Kationen,
wie beispielsweise das Zink-, Aluminium- oder Zirkon-Salz
kommen für die erfundungsgemäß einzusetzenden Verbindungen
in Betracht. Erfundungsgemäß ganz besonders bevorzugt sind
die Salze mit 2-Aminoethanol.
- 10 Die in den kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen
einzusetzenden Wirkstoffe der oben wiedergegebenen Formel
können beispielsweise nach Verfahren hergestellt werden,
wie sie in dem US-Patent 2 540 218 oder der deutschen
15 Patentschrift 1 792 270 beschrieben werden. Die in 3- und/
oder 5-Stellung chlorierten Derivate gewinnt man zweck-
mäßigerweise aus den entsprechenden chlорfreien Verbindungen
durch nachträgliche Chlorierung, beispielsweise durch
Einwirkung von elementarem Chlor, Sulfurylchlorid oder Salz-
20 säure in Kombination mit einem Oxidationsmittel, wie z.B.
Wasserstoffperoxid. Die Herstellung der obengenannten Salze
erfolgt in bekannter Weise durch Zusammengabe von vorzugs-
weise äquimolaren Mengen der salzbildenden Komponenten.
- 25 Zweckmäßigerweise werden die Verbindungen mittels in der
Kosmetik und Dermatologie üblichen Zubereitungen eingesetzt,
wie z.B. Seifen, Syndetseifen, Waschlösungen, Waschcremes,
Waschpasten, wäßrig/alkoholische Lösungen, Emulsionen, Gele,
trockene und feuchte Puder oder filmbildende Zubereitungen.
- 30 Solche Zubereitungen können neben den üblichen literatur-
bekannten Hilfsstoffen auch noch weitere Zusätze enthalten
wie z.B. antimikrobiell wirksame Substanzen, anti-
seborrhoeisch wirksame Substanzen, antiphlogistische Wirk-
35 stoffe, heilungsfördernde Wirkstoffe, wie beispielsweise
Zinkverbindungen, Stoffe mit keratolytischer und kerato-
plastischer Wirkung, wie beispielsweise Schwefel, schwefel-

- 8 -- 10 -

- haltige organische Verbindungen, wie z.B. Thioglycolsäure und deren Salze, Thioalkohole, Thioester, Salicylsäure, Enzyme, wie z.B. Proteinasen, Keratinasen, Disulfidreduktasen, enzymaktivierende oder auch enzyminhibierende Stoffe,
- 5 penetrationsfördernde Stoffe, wie z.B. Tenside, Fettsäurealkyloamide, hydroregulative Substanzen, Harnstoff, polare Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylsulfoxid, 2-Pyrrolidone und/oder N-Alkyl-2-pyrrolidone, Verdickungsmittel, wie z.B. Cellulosederivate, natürliche Gummen, Pflanzenextrakte,
- 10 Eiweißderivate, wie z.B. Gelatine, Collagenhydrolysate, Oligo- und Polypeptide auf natürlicher und synthetischer Basis, Filmbildner, wie z.B. Poly-N-vinylpyrrolidon und alkylsubstituierte Poly-N-vinylpyrrolidone, Polyvinylacetat und partiell verseiftes Polyvinylacetat, Polyvinylalkohol,
- 15 Mischpolymerisate aus Vinylacetat und N-Vinylpyrrolidon, Umsetzungsprodukte von Mischpolymerisaten aus Vinylacetat und Acrylsäure- bzw. Crotonsäure mit organischen Basen, Mischpolymerisate aus Vinylacetat und Maleinsäurehalbester, sowie Filmbildner auf halbsynthetischer Basis, wie z.B.
- 20 Cellulosederivate oder auf natürlicher Basis, wie beispielsweise Alginsäuresalze.

Die Herstellung der Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise durch Zusammengeben der einzelnen Komponenten und eine- soweit erforderlich - der jeweiligen Zubereitungsart angepaßten Weiterverarbeitung. Einige dieser vielfältigen möglichen Zubereitungsformen werden in den Ausführungsbeispielen beispielhaft beschrieben.

- 25 30 Die gegen Akne wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren Salze werden in Mengen zwischen etwa 0,05 und etwa 5 % eingesetzt. Innerhalb dieses Bereiches richten sich die Konzentrationen der speziellen Zubereitungen nach ihrem Anwendungszweck.
- 35 35 Zubereitungen, die nach der Applikation nur kurzzeitig auf

der Haut verbleiben und wieder abgespült werden, wie z.B. Seifen, Waschlösungen, Waschcremes und -pasten, enthalten die erfindungsgemäßen Antiakne-Wirkstoffe in Konzentrationen zwischen etwa 0,2 und etwa 5 %, vorzugsweise 1 - 2 %. In 5 Zubereitungen, die bestimmungsgemäß auf der Haut verbleiben, wie beispielsweise Emulsionen, Lotionen und Puder sind niedrigere Konzentrationen zwischen etwa 0,05 und etwa 2 %, vorzugsweise 0,2 - 1 %, zweckmäßig.

10 Bei Anwendung von unterschiedlichen, erfindungsgemäßen Zubereitungen (Emulsionen, Cremes oder Hautreinigungslösungen) die erfindungsgemäß eingesetzte Verbindungen enthielten, wurde im Laufe von 4 bis 8 Wochen eine eindeutige Rückbildung von Akne-Erscheinungen festgestellt.

15 Der Nachweis der Antiakne-Wirksamkeit der erfindungsge- mäß eingesetzten Wirkstoffe ergibt sich neben der erwähnten in vivo-Wirksamkeit an Akne-Patienten auch aus der nach- stehend beschriebenen antibakteriellen in vitro-Wirkung 20 gegen verschiedene Stämme von Propionibactericum acnes, d.h. Mikroorganismen, die bei der Aetiopathogenese der Akne eine zentrale Rolle spielen:

25 Die erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffe wurden in Aceton vorgelöst und anschließend in dem entsprechenden flüssigen Testmedium auf die gewünschte Ausgangskonzentration einge- stellt. Die Endkonzentration des Acetons betrug in jedem Fall weniger als 1 %. In dieser Konzentration hatte Aceton 30 keine inhibierende Wirkung auf die vier Stämme von P.acnes.

30 Die Prüfung der antibakteriellen Wirkung der verschiedenen Präparate erfolgte im Reihenverdünnungstest in flüssigem Medium. Als Testmedium wurden verwendet: Clostridien-Medium (Oxoid), Schaedler-Medium (Oxoid), Iso-Sensitest-Bouillon (Oxoid) und CMC-Medium.

- 10 - 12-

Die geometrischen Verdünnungsreihen der Präparate wurden mit einer 1:10 verdünnten stationären Kultur des jeweiligen Testkeimes beimpft.

- 5 Die Inkubation erfolgte bei 37°C in Anaerobiertöpfen (Oxoid). Nach 48 Stunden wurden die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) abgelesen. Dabei wurde als MHK diejenige Konzentration eines Präparates angenommen, bei der gerade noch kein Wachstum makroskopisch sichtbar war.
- 10 Gemäß den in der folgenden Tabelle aufgeführten Ergebnissen dieser Untersuchungen zeigen die erfindungsgemäß eingesetzten Wirkstoffe 2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4,4-trimethyl-pentyl)-2-(1H)-pyridons (Verbindung A) und des 1-Hydroxi-4-methyl-6-cyclohexyl-2(1H)-pyridons (Verbindung B) minimale Hemmkonzentrationswerte gegenüber P. acnes, die in der Regel zwischen 3,125 und 6,25 µg/ml liegen.
- 15

	<u>Stamm Nr.</u>	<u>Testmedium</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
20	15549	1	3,125	3,125
		2	3,125	3,125
		3	6,25	1,563
		4	6,25	6,25
25	6919	1	6,25	3,125
		2	6,25	3,125
		3	6,25	3,125
		4	6,25	6,25
30	6922	1	25,0	12,5
		2	6,25	3,125
		3	6,25	0,781
		4	12,5	6,25

- 13 -

(Forts.)

Stamm Nr.	Testmedium	A	B
6994	1	6,25	6,25
	2	3,125	3,125
	3	3,125	3,125
	4	3,125	6,25

- 1) Clostridien-Medium (Oxoid)
 10 2) Schaedler-Medium (Oxoid)
 10 3) Iso-Sensitest-Buillon (Oxoid)
 10 4) CMC-Medium

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, jedoch nicht auf diese beschränkt.

Soweit nicht anders vermerkt, sind die Mengenangaben auf das Gewicht bezogen.

20 Waschlotion

Tylose (Hydroxyethylcellulose)	2.000 %
Genapol AMS (Acylaminopolyglycolether-sulfat-Triethanolaminsalz)	30.000 %
25 Medialan LD (Lauroylsarkosid-Natriumsalz)	8.000 %
2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridons	1.000 %
Citronensäure	0,400 %
Konservierung, Parfumöl, Wirkstoffe, Farbe	q.s.
30 Demineralisiertes Wasser	ad 100

Gesichtslotion

Ethanol	10.000 %
35 2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxi-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridons	0,050 %

- 12 - 14 -

	Pflanzenextrakte Hamamelis (glykolischer Auszug)	1.000 %
	Pflanzenextrakt Calendula (glykolischer Auszug)	1.000 %
	Cremophor RH 40 (ethoxyliertes Rhizinusöl)	1.000 %
	Wirkstoffe, Farbe, Konservierung, Parfumöl	q.s.
5	Demineralisiertes Wasser	ad 100

Emulsion

	Amphisol (Diethanolcetylphosphat)	3.000 %
10	Stearinsäure	3.000 %
	Paraffinöl	5.000 %
	HOE S 2793 (Polyacrylsäuresalz)	0.300 %
	Salicylsäure	1.000 %
	2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxy-4-methyl-	
15	6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridons	0.800 %
	Antioxidans, Parfumöl, Konservierung	q.s.
	Demineralisiertes Wasser	ad 100

Hautcreme

20	Hostacerin CG (ethoxylierte Ölsäurealcanolamide, ethoxylierte Fettsäureester, sekundäres Alkan-sulfonat mit Fettalkoholen (überwiegend Cetyl-alkohole))	10.000 %
25	HOE S 2720 (ethoxylierte Fettsäurepoly-glycerinester)	4.000 %
	Paraffinöl	5.000 %
	Isopropylpalmitat	5.000 %
	Cetiol V (Decyloleat)	5.000 %
30	HOE 2793 (Polyacrylsäuresalz)	0.400 %
	Citronensäure	0.100 %
	2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridons	0.400 %
	Wirkstoffe, Antioxidans, Parfumöl, Konservierung	q.s.
35	Demineralisiertes Wasser	ad 100

3140954

- 12 - 15 -

Antiakne-Puder

Talkum	87.300	%
Kaolin	5.000	%
5 Paraffinöl	4.000	%
Magnesium-hydroxicarbonat	3.000	%
2-Aminoethanol-Salz des 1-Hydroxy- 4-methyl-6-cyclohexyl-2[1H]-pyridons	0.500	%
Parfümöl	0.200	%